

**Plasma-Testosteron-Konzentration und Sexualfunktion
bei opioidabhängigen Männern
unter Buprenorphin-Substitutionstherapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von

Andra Breuer, geb. Schwager

aus Bonn

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. D. Klingmüller
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. C. Dorn

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.04.2008

Aus dem Institut für Klinische Biochemie, Abteilung Endokrinologie
der Universität Bonn

Komm.Direktor: Prof. Dr. Lothar Siekmann

Diese Dissertation ist auf dem
Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online
elektronisch publiziert.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Methadon.....	7
1.1.1. Pharmakologie von Methadon	7
1.1.2. Methadon in der Substitutionstherapie der chronischen Opiatabhängigkeit...	8
1.1.3. Nebenwirkungen der Methadonsubstitutionstherapie.....	9
1.1.4. Einfluß von Methadon auf Plasma-Testosteron-Konzentration (PTK) und Sexualfunktion	9
1.1.5. Mechanismus des Methadon-induzierten-Hypogonadismus	10
1.1.6. Klinik des zentralen Hypogonadismus beim Mann	10
1.2. Buprenorphin.....	11
1.2.1. Klinischer Einsatz von Buprenorphin	11
1.2.2. Pharmakologie.....	11
1.2.3. Buprenorphin in der Substitutionstherapie der chronischen Opiatabhängigkeit	12
2. Zielsetzung	15
3. Methodik	16
3.1. Patienten.....	16
3.2. Hormonanalysen	18
3.3. Bestimmung des Konsums illegaler Opiate	19
3.4. Bestimmung von sexueller Aktivität, Depression und Stimmung	20
3.5. Statistische Analyse	21
4. Ergebnisse	22
4.1. Vergleich der Hormonanalysen der Patienten unter Buprenorphin und unter hoch dosierte Methadon.....	22
4.2. Sexuelle Funktion der mit Buprenorphin oder hochdosiertem Methadon substituierten Patienten.....	25
4.4. Konsum illegaler Opioide bei mit Buprenorphin oder hochdosiertem Methadon substituierten Patienten	28
5. Diskussion	29

5.1. Methadon: Einfluß auf Plasma-Testosteron-Konzentration und Sexualfunktion	29
5.2. Buprenorphin: Einfluß auf die Plasma-Testosteron-Konzentration und Sexualfunktion	
.....	31
5.3. Vergleichbarkeit der Gruppen.....	33
5.4. Warum beeinflusst Buprenorphin bei gleicher Wirksamkeit wie Methadon in der Substitutionstherapie nicht die gonadale Achse? Erklärungsmodell.	35
5.5. Fazit.....	36
6. Zusammenfassung.....	37
7. Literatur.....	38
8. Danksagung.....	46
9. Lebenslauf.....	47

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck-Depression-Inventory
CYP	Cytochrom P
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormon
γ-GT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	human immunodeficiency virus
LH	luteinisierendes Hormon
MET	Methadonersatztherapie
PTK	Plasma-Testosteron-Konzentration
SHGB	Sexualhormon-bindendes Globulin

1. Einleitung

Bei der Behandlung der chronischen Opiatabhängigkeit gibt es grundlegend zwei unterschiedliche Methoden: Die Entgiftung und die Substitutionstherapie. Zur Substitution wird seit mehr als 30 Jahren das synthetische Opioid Methadon eingesetzt (Dole, 1966). In der Zwischenzeit konnte die Wirksamkeit der Methadonersatztherapie in einer Vielzahl von Studien gut belegt werden. Alleine in Deutschland wurden im Jahr 2000 40.000 bis 45.000 Patienten mit Methadon behandelt (US Census Bureau International Data Base, Juli 2000).

Bereits in den 70er Jahren wurde entdeckt, daß Methadon vor allem in hohen Dosierungen bei Männern die Plasma-Testosteron-Konzentration (PTK) senkt (Azizi et al., 1973; Cicero et al., 1975; Cicero et al., 1976; Mendelson et al., 1975b) und häufig sexuelle Dysfunktionen verursacht. Da die Heroinabhängigkeit für die meisten Patienten, die eine Substitutionsambulanz aufsuchen, eine chronische Erkrankung darstellt, und die Rückfallquoten sehr hoch sind (Bell and Zador, 2000), ist die Methadonersatztherapie in der Regel eine Langzeittherapie. Zudem ist die Verwendung von hochdosiertem Methadon heutzutage die Methode der Wahl in der Substitutionstherapie und die Anzahl der mit Methadon substituierten Patienten ist in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen. Es muß daher angenommen werden, daß viele abhängige Männer an den chronischen psychischen und physischen Folgen eines unbehandelten Methadon-induzierten Hypogonadismus leiden. Seit Februar 2000 ist in Deutschland mit Buprenorphin eine weitere Substanz zur Substitutionstherapie zugelassen. In Frankreich besteht die Zulassung schon seit 1996, wo seitdem über 80000 Patienten mit Buprenorphin behandelt werden.

Buprenorphin wird schon seit Ende der 70er Jahre zur Behandlung von Schmerzen bei malignen und nicht-malignen Erkrankungen eingesetzt (Robbie, 1979). Dabei haben sich Dosierungen von 0,4-3,2 mg/ Tag als wirksam und verträglich erwiesen (Adriaensen et al., 1985). 1978 wurde von Jasinski et al. auch zum ersten Mal vorgeschlagen, Buprenorphin in der Substitutionstherapie der chronischen Heroinabhängigkeit einzusetzen (Jasinski et al., 1978). Obwohl diese Substanz schon seit fast 30 Jahren in vielen Studien untersucht worden ist, gibt es unserem Wissen nach keine Studie, die den Einfluß von Buprenorphin auf die Testosteronkonzentration bei heroinabhängigen Männern untersucht hat.

1.1. Methadon

1.1.1. Pharmakologie von Methadon

Methadon ist ein synthetisch hergestelltes Opiat, das wie Morphin agonistisch an Opiatrezeptoren, besonders am μ -Opiatrezeptor, wirkt. Es wird schon seit mehr als 30 Jahren zur Behandlung der Opiatabhängigkeit eingesetzt (Dole, 1966) und dazu meist als Razemat-Mischung aus (R)- und (S)-Methadon verabreicht. Das (R)-Enantiomer ist hauptsächlich für die Wirkung der Verbindung verantwortlich. Nach oraler Einnahme ist es nach 15-45 Minuten im Blut nachweisbar und erreicht seine höchste Plasmakonzentration nach 2,5-4 Stunden (Wolff et al., 1993). Es liegt zum überwiegenden Teil in gebundener Form vor, und zwar an Albumin, Lipoproteine und α 1-Glykoprotein (Eap et al., 1990; Olsen, 1973; Romach et al., 1981; Tocque et al., 1980).

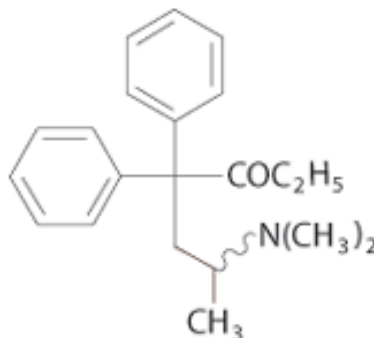


Abbildung 1: Strukturformel von Methadon

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über Enzyme, die Cytochrom P450 3A4 und 2D6 enthalten (Foster et al., 1999; Iribarne et al., 1996). Durch die gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die die CYP 3A4 und 2D6 induzieren, wie z.B. Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin, wird die Plasmakonzentration von Methadon daher erniedrigt (Wilkinson, 1996). Auch ohne zusätzliche Medikamenteneinnahme gibt es große interindividuelle Unterschiede in der Metabolisierung von Methadon, weil es interindividuelle

Unterschiede in der Aktivität der Cytochrom-Enzyme und der Glykoproteine, die für die Plasmabindung verantwortlich sind, gibt.

Außerdem scheinen genetische Polymorphismen vor allem des μ -Opiatrezeptors interindividuelle Unterschiede der Wirkung von Methadon zu verursachen.

Daher muß die Bestimmung der optimalen Dosierung für jeden Patienten individuell festgesetzt werden. Viele Studien haben gezeigt, daß erst ab einer Dosis von 60 mg/Tag eine ausreichende Wirkung erzielt wird. Meist liegen die benötigten Dosen im Bereich von 80-100 mg täglich und es kann in Einzelfällen erforderlich sein, weitaus höher zu dosieren (Eap et al., 2002).

1.1.2. Methadon in der Substitutionstherapie der chronischen Opiatabhängigkeit

Die Wirksamkeit der Substitutionstherapie mit Methadon ist auf Grund ihrer kontroversen Diskussion in Politik und Gesellschaft in vielen Studien immer wieder untersucht worden. Dabei wurde wiederholt belegt, daß die Methadonersatztherapie (MET) eine effektive und sichere Behandlung der chronischen Opiatabhängigkeit ist. Durch die MET wird der Konsum illegaler Drogen und das HIV-Infektionsrisiko gesenkt, Mortalität, Kriminalität und Arbeitslosigkeit nehmen ab und die Resozialisierungsrate wird erhöht (Bell and Zador, 2000). Gerade zu Beginn der Behandlung war die Mortalität jedoch in einigen Studien im Vergleich zur Heroingruppe etwas erhöht. Dies wurde durch zu hohe Anfangsdosen und durch den Einfluß anderer Drogen wie z.B. Benzodiazepine verursacht (Caplehorn et al., 1996; Drummer et al., 1992). Die Effektivität der MET hängt in besonderem Maße von der Qualität der Behandlung ab (Ball and Ross, 1991). Besonders entscheidend für den Therapieerfolg ist nicht nur die individuelle Anpassung der Dosierung (Hargreaves, 1983), sondern auch die Qualität der psychosozialen Betreuung (McLellan et al., 1993).

1.1.3. Nebenwirkungen der Methadonsubstitutionstherapie

Patienten, die mit Methadon substituiert wurden, berichten, daß die langfristige Einnahme zu Sedierung, Lethargie und Motivationsverlust führe. Die Patienten schlafen tagsüber mehr und verspüren eine verringerte Leistungsfähigkeit und ein eingeschränktes Wohlbefinden (Martin et al., 1973). Weiterhin kommt es zu vermehrtem Schwitzen, Konstipation, Knochen- und Gelenkschmerzen (Langrod et al., 1981), vermehrter Kariesbildung und nicht zuletzt zu sexuellen Dysfunktionen (Sheedy, 1996).

1.1.4. Einfluß von Methadon auf Plasma-Testosteron-Konzentration (PTK) und Sexualfunktion

Bereits zu Beginn der 70er Jahre wurde in mehreren Studien festgestellt, daß Methadon die PTK senkt (Azizi et al., 1973; Cicero et al., 1975; Mendelson et al., 1975a; Mendelson et al., 1975b). Da chronisch Heroinabhängige häufig über sexuelle Schwierigkeiten klagten (Cushman, 1972; Wikler, 1971), untersuchte Cicero et al 1975 den Einfluß von Heroin und Methadon auf die Funktion der Geschlechtsorgane und auf die PTK (Cicero et al., 1975). Es zeigte sich, daß sowohl die sexuelle Funktion, als auch die PTK bei Methadon niedriger war als unter Heroin und bei der Kontrollgruppe. Die sexuelle Dysfunktion läßt sich dabei sicherlich durch den Methadon-induzierten Testosteronmangel erklären.

1.1.5. Mechanismus des Methadon-induzierten-Hypogonadismus

Die durch Methadon bedingte Abnahme der PTK wird offensichtlich hauptsächlich durch eine Hemmung der hypothalamischen Gonadotropin-Releasing-Hormon-Produktion vermittelt (Singh et al., 1982). Es gibt jedoch auch Hinweise für eine direkte Hemmung der hypophysären LH (Dragatsis et al., 1995) und der testikulären Testosteronproduktion (Adams et al., 1993). GnRH wird im Hypothalamus gebildet und bewirkt eine Freisetzung von LH und FSH aus der Hypophyse. LH stimuliert die Leydigzellen im Hoden und führt dort zu einer Freisetzung von Testosteron, während FSH an den Sertoli-Zellen die Spermatogenese und die Inhibin B-Produktion anregt. Durch negative Rückkopplung hemmt Testosteron die Sekretion von LH und FSH, Inhibin B hemmt die Sekretion von FSH.

Der genaue Mechanismus, wie Methadon die GnRH-Produktion hemmt, ist noch nicht geklärt.

1.1.6. Klinik des zentralen Hypogonadismus beim Mann

Die Klinik des zentralen Hypogonadismus wird durch das Ausmaß des Testosteronmangels und durch das Alter des Auftretens bestimmt. Bei Heroinabhängigen handelt es sich um die postpubertäre Manifestationsform, die sich durch eine Verminderung von Libido und Potenz auszeichnet. Unter Libido versteht man das Interesse an Sexualität, die Potenz ist der körperliche Ausdruck der sexuellen Erregung, beim Mann also die Erektion. Zudem kommt es über Jahre hinweg u.a. zu einer Abnahme des Hodenvolumens, der sekundären Geschlechtsbehaarung, der Muskelmasse, der Knochendichte und die Haut wird dünn und weist eine feine Fältelung auf (Plymate, 1994). Neben den körperlichen Symptomen treten auch häufig psychische Veränderungen wie Niedergeschlagenheit und Antriebsminderung auf (Kamel and Geddes, 1978).

1.2. Buprenorphin

1.2.1. Klinischer Einsatz von Buprenorphin

Schon seit Ende der 70er Jahre wird Buprenorphin, das halbsynthetische Derivat des Opium-Alkaloids Thebaine, in parenteraler (Kamel and Geddes, 1978) und sublingualer Form (Robbie, 1979) in der Schmerztherapie eingesetzt. Es ist ein hochpotentes Analgetikum. 0,3 mg Buprenorphin entsprechen ungefähr einer Dosis von 10 mg Morphin (Bovill, 1987). In neuesten Studien (Bohme, 2002; Sittl et al., 2003) wurde auch die Wirksamkeit eines transdermalen Pflasters belegt.

Seit Februar 2000 ist Buprenorphin unter dem Namen Subutex in Deutschland zur Substitutionstherapie von Erwachsenen über 18 Jahren bei Opiatabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen zugelassen. In Frankreich besteht die Zulassung schon seit 1996 und dort ist Buprenorphin das Mittel der Wahl zur Behandlung der chronischen Opiatabhängigkeit (Uchtenhagen, 2003).

1.2.2. Pharmakologie

Da Buprenorphin eine geringe orale Bioverfügbarkeit aufweist, wird es als Sublingualtablette eingenommen. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 35-50% und die maximale Plasmakonzentration wird nach ungefähr 70-90 Minuten erreicht (Kuhlmann et al. 1998, Mendelson et al., 1997a). Um Entzugssymptome bei chronischen Opiatabhängigen zu verhindern, haben sich Plasmakonzentrationen von 0,7 µg/ml als wirksam erwiesen (Kuhlmann et al., 1998). Um diese zu erzielen, müssen Dosen zwischen 2 und 32 mg verabreicht werden (Davids and Gastpar, 2004). Die am häufigsten verordnete Dosierung beträgt 8 mg (Uchtenhagen, 2003).

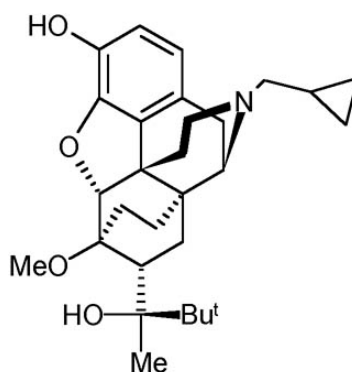


Abbildung 2: Strukturformel von Buprenorphin

Die Metabolisierung erfolgt wie beim Methadon über CYP 3A4 und die Eliminationszeit beträgt ca. 20-25 Stunden (Kobayashi et al., 1998).

Buprenorphin ist wie Methadon ein Agonist am μ -Opiatrezeptor, allerdings ein partieller. Dies bedeutet, daß es eine hohe Bindungsaffinität zum μ -Opiatrezeptor besitzt, aber nur eine submaximale intrinsische Aktivität. Am κ -Opiatrezeptor wirkt es dagegen rein antagonistisch, d.h. es hat ebenfalls eine hohe Bindungsaffinität, aber gar keine intrinsische Aktivität (Davids and Gastpar, 2004). Da der κ -Opiatrezeptor für die dysphorische Wirkung der Opiate verantwortlich ist, hat Buprenorphin vermutlich einen geringen antidepressiven Effekt (Bodkin et al., 1995; Emrich et al., 1982). Buprenorphin zeigt in höheren Dosierungen einen so genannten Ceiling-Effekt, das heißt, daß die agonistische Wirkung bei einer Dosis zwischen 16 und 32 mg nicht mehr zunimmt, sondern ein Maximum erreicht, das nicht überschritten wird (Cowan et al., 1977; Walsh et al., 1994).

1.2.3. Buprenorphin in der Substitutionstherapie der chronischen Opiatabhängigkeit

Die Wirksamkeit von Buprenorphin bei der Substitutionstherapie der chronischen Opiatabhängigkeit konnte im Vergleich zum Placebo anhand vieler Studien belegt werden. Patienten, die mit Buprenorphin behandelt wurden, hatten einen signifikant geringeren Beikonsum als die Patienten der Placebo-Gruppe (Johnson et al., 1995; Ling et al., 1998). Über einen Zeitraum von einem Jahr verblieben 75% der Patienten, die Buprenorphin erhielten, in der Therapie, im Vergleich zu 0% der Placebo-Gruppe. Die Substitutionstherapie wurde in diesem Fall von einer intensiven Psychotherapie unterstützt (Kakko et al., 2003).

Schon 1992 hatten Johnson et al. die Wirksamkeit von 8 mg Buprenorphin mit der von 20 und 60 mg Methadon verglichen und festgestellt, daß die Wirkung von 8 mg sublingualem Buprenorphin der von 60 mg Methadon entspricht. Das niedrig dosierte Methadon war deutlich weniger wirksam. Weitere Studien bestätigten dieses Ergebnis (Johnson et al., 2000; Strain et al., 1994). Kosten et al. zeigten allerdings 1993, daß Buprenorphin in einer Dosierung von 6 mg nicht die gleiche Wirksamkeit wie 35 mg, bzw. 65 mg Methadon aufweist (Kosten, 1993). Dies kann aber auch durch die zu geringe Dosis von Buprenorphin bedingt sein. Zusammenfassend kann man sagen, daß Buprenorphin eine gute Alternative zu Methadon in der Substitutionstherapie der chronischen Opiatabhängigkeit darstellt.

1.2.3.1. Nebenwirkungen von Buprenorphin

Der oben beschriebene Ceiling-Effekt von Buprenorphin ist dafür verantwortlich, daß es eine hohe Sicherheit in der Substitutionstherapie aufweist. Die Toxizität von Opiaten beruht vor allem auf ihrer atemdepressiven Eigenschaft. Über die Hemmung von medullären Kernen, die die Respiration kontrollieren, hemmen sie den Atemantrieb. Bei Nicht-Abhängigen konnte festgestellt werden, daß die atemdepressive Wirkung von Buprenorphin, die bei Dosissteigerungen von 1-4 mg proportional zunimmt, bei einer Steigerung von 16 auf 32 mg nicht weiter ansteigt. Da die Plasmakonzentration von Buprenorphin aber weiter zunimmt, muß angenommen werden, daß ab einer gewissen Dosis das Maximum der atemdepressiven Wirkung der Substanz erreicht wird (Walsh et al., 1994). Ein weiterer Punkt, der für die hohe Sicherheit von Subutex spricht, ist, daß es in der Literatur kaum beschriebene Fälle tödlicher Atemdepressionen allein durch Buprenorphin-Überdosierung gibt. In Frankreich, wo Buprenorphin schon seit 1996 eingesetzt wird, wurde in letzter Zeit von Todesfällen durch Überdosis berichtet, allerdings vermehrt in Zusammenhang mit dem Konsum anderer Substanzen, hauptsächlich Benzodiazepine (Reynaud et al., 1998).

1.2.3.2. Therapiebeginn mit Buprenorphin

Die hohe Bindungsaffinität hat zur Folge, daß Buprenorphin andere Opiate bei gleichzeitiger Einnahme vom Rezeptor verdrängt. Um deshalb zu Beginn der Therapie Entzugssymptome zu vermeiden, ist es wichtig einen ausreichenden zeitlichen Abstand zur letzten Einnahme von anderen Opiaten wie z.B. Heroin oder Methadon einzuhalten. Wie groß dieser sein muß, hängt davon ab, welches Opiat vorher konsumiert wurde (lang- oder kurzwirksam) und in welcher Menge (Johnson et al., 2003).

1.2.3.3. Therapieplan in der Buprenorphin-Substitutionstherapie

Da Buprenorphin nicht nur eine hohe Bindungsaffinität, sondern auch eine sehr langsame Dissoziation vom Rezeptor aufweist, ist es möglich, wenn der Patient auf seine tägliche Dosis einmal eingestellt ist, die Tabletten in größeren zeitlichen Abständen einzunehmen. Es kann z.B. jeden zweiten Tag die doppelte Dosis oder jeden dritten Tag die dreifache Dosis verabreicht werden, ohne eine Verschlechterung der Behandlung herbeizuführen (Fudala et al., 2003). Diese größere Flexibilität bei der Einnahme des Medikaments bringt für den Patienten den Vorteil mit sich, daß er nicht so häufig die Klinik aufsuchen muß. Außerdem verringert es die Notwendigkeit von Take-home-Gaben und somit die illegale Verbreitung und den Mißbrauch (Johnson et al., 2003; Walsh and Eissenberg, 2003).

1.2.3.4. Mißbrauchpotential von Buprenorphin

Die Gefahr, daß Buprenorphin zur intravenösen Applikation und zum Verkauf auf dem Schwarzmarkt mißbraucht wird, ist durch die oben erwähnte flexiblere Verabreichung verringert. Dazu kommt, daß durch die auch schon oben angesprochene hohe Bindungsaffinität, gleichzeitig eingenommene andere Opiate vom Opiatrezeptor verdrängt werden und beim Abhängigen Entzugssymptome entstehen (Walsh and Eissenberg, 2003).

2. Zielsetzung

Es kann also zusammenfassend gesagt werden, daß Buprenorphin in der Behandlung Opiatabhängiger eine Alternative zu Methadon darstellt und in einigen Gesichtspunkten Vorteile gegenüber Methadon aufweist. Uns war aufgefallen, daß Buprenorphin seltener als Methadon sexuelle Nebenwirkungen zu verursachen schien. Da der Einfluß von Buprenorphin auf die gonadale Achse noch nicht untersucht worden ist, wollten wir den Einfluß von Buprenorphin auf die Testosteronkonzentration und die Sexualfunktion bei heroinabhängigen Männern untersuchen. Als Vergleichsgruppen dienten einerseits heroinabhängige Männer, die mit Methadon substituiert wurden und andererseits gesunde, nicht opiatabhängige Männer.

3. Methodik

3.1. Patienten

Wir haben 54 männliche Opiat-Abhängige, die seit mindestens 3 Monaten mit Buprenorphin oder Methadon substituiert wurden, untersucht. Alle Patienten haben schriftlich ihr Einverständnis gegeben. Die Ethikkommission der Universität Bonn akzeptierte Form und Vorgehensweise.

17 Patienten, die im Durchschnitt $34,7 \pm 7,4$ Jahre alt (Mittelwert \pm Standardabweichung) und seit $14,0 \pm 6,4$ Jahren Opiat abhängig waren, wurden mit sublingualem Buprenorphin in einer Dosierung von $11,2 \pm 4,3$ mg/d substituiert. Die niedrigste verabreichte Dosis lag bei 8 mg/d, die höchste bei 20 mg/d. Von diesen 17 Patienten waren 65,0% Hepatitis C und 11,8 Hepatitis B positiv. Keiner hatte eine HIV-Infektion (siehe Tabelle 1).

37 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von $37,5 \pm 6,9$ wurden mit oralem hochdosiertem Methadon, d.h. in Dosierungen zwischen 60 und 120 mg/d (durchschnittlich $88,4 \pm 16$ mg/d) behandelt. Sie waren im Schnitt seit $13,8 \pm 6,6$ Jahren abhängig. In dieser Gruppe betrug der prozentuale Anteil der Patienten, die an einer Hepatitis C erkrankt waren 72,2%. 19% litten an einer Hepatitis B. Auch hier war keiner HIV positiv (Tabelle 1).

Die Leberenzyme γ -Glutamyl-Transferase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Glutamat-Oxalat-Transferase waren bei den mit Buprenorphin behandelten Patienten mit Werten von $35,0 \pm 18,0$ U/l, $52,1 \pm 55,5$ U/l und $39,1 \pm 26,4$ U/l zwar um das zwei- bis dreifache höher als die Normwerte, unterschieden sich aber nicht signifikant von den Werten der Methadon-Patienten. Bei dieser Gruppe lagen sie bei $48,0 \pm 56,8$ U/l, $43,1 \pm 34,7$ U/l und $43,5 \pm 30,8$ U/l (siehe Tabelle 1).

Patienten, die mit Neuroleptika behandelt wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen, da eine Neuroleptika-induzierte Hyperprolaktinämie eventuell die Testosteron-Konzentration beeinflussen könnte. 76,5% der mit Buprenorphin behandelten Patienten nahmen trizyklische Antidepressiva ein. Bei den mit Methadon substituierten Patienten traf dies auf 64,9% zu.

Als Kontrollgruppe für die Hormonanalysen dienten 51 männliche Blutspender, die im Mittel $35,2 \pm 4,5$ Jahre alt waren. Sie waren gesund, die untersuchten Laborparameter lagen im Normbereich und sie nahmen zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine Medikamente ein.

	Buprenorphin (n = 17)	Methadon (n = 37)	Kontrollgruppe (n = 51)
Alter (in Jahren)	34,7±7,4	37,5±6,9	35,2±4,5
Länge der Abhängigkeit (in Jahren)	14,0±6,4	13,8±6,6	-
Tagesdosis (mg/Tag)	11,2±4,3	88,4±16	-
HIV %	0	0	-
HBV %	12	19	-
HCV %	65	72	-
γGT U/L	35,0±18,0	48,0±56,8	-
GPT U/L	52,1±55,5	43,1±34,7	-
GOT U/L	39,1±26,4	43,5±30,8	-

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten und medizinischer Status der Patienten
(Mittelwert, ± Standardabweichung, t-Test)

3.2. *Hormonanalysen*

Die Blutproben aller Patienten wurden unmittelbar vor der morgendlichen Gabe von Methadon, bzw. Buprenorphin zwischen 09:00 und 11:00 Uhr entnommen. Zur Bestimmung von Testosteron, LH, FSH, Östradiol und Prolaktin setzten wir den Immunoassay-Analysenautomat Immulite 2000 von DPC Biermann, Bad Nauheim, ein. Der Analyse liegt ein Festphasen, Zweiphasen Chemilumineszenzimmunometrischer Assay zugrunde. Hierbei binden an Kugeln gebundene monoklonale Antikörper das Analysat, anschließend binden mit α -Phosphatase konjugierte polyklonale Antikörper (Reagens) den Analyt. Ungebundenes Reagens wird ausgewaschen. Die durch den Umsatz des Chemolumineszenzsubstrats Dioxetan entstandene Lichtemission wird gemessen und ist proportional zur Analytkonzentration.

Die Sensitivität der mittels dieser Methode bestimmten Testosteronkonzentrationen betrug 0,2 ng/l, für LH lag sie bei 0,05 U/l, für FSH bei 0,1 U/l, für Östradiol bei 44 pmol/L und für Prolaktin bei 0,16 ng/l. Der inter-assay Variationskoeffizient betrug 11,8%, 6,7%, 5,5%, 7,0% und 6,9% für Testosteron, LH, FSH, Östradiol und Prolaktin. Der Normbereich wurde für Testosteron, LH, FSH, Östradiol und Prolaktin mit 3,1-10 ng/l, 0,8-7,6 U/l, 0,7-11,3 U/l, 44-206 pmol/l und 2,5-17 ng/l festgelegt.

Da Testosteron zu 99% in gebundener Form vorliegt, bestimmten wir zusätzlich noch das wichtigste Transportprotein für Testosteron, Sexualhormon-bindendes Globulin, mittels eines Festphasen-Sandwich Radioimmunassay. Das ungefähr 1% des Gesamttestosterons ausmachende freie Testosteron ermittelten wir mit Hilfe eines kompetitiven Festphasen Radioimmunassays.

Für freies Testosteron betrug die Sensitivität 0,5 pmol/l, für Sexualhormon-bindendes Globulin 0,04 nmol/l. Der inter-assay Variationskoeffizient lag bei 8,5 % und 7,9 % und die Normbereiche legten wir mit 31-94 pmol/l für freies Testosteron und mit 10-73 nmol/l für Sexualhormon-bindendes Globulin fest.

Alle Proben wurden für alle Parameter in einem Lauf analysiert, um Variationen in unterschiedlichen Serien zu vermeiden.

3.3. Bestimmung des Konsums illegaler Opiate

Einmal wöchentlich wurden von zufällig ausgesuchten Patienten aus der Methadon- und der Buprenorphin-Gruppe unter Beobachtung Urinproben abgegeben, die auf den Inhalt von Opioiden untersucht wurden. Dazu diente das CEDIA Opiat-Enzym Immunoassay-System (Microgenics, Fremont, California), das die Opioid-Metaboliten anhand einer Antikörperbindungsreaktion quantifiziert. Zur Analyse werden gentechnisch hergestellte inaktive Fragmente des Enzyms β -Galaktosidase benutzt, die sich spontan zusammenlagern und dann als aktives Enzym einen Farbwechsel zeigen, der spektralphotometrisch nachgewiesen werden kann. Die Opioid-Metaboliten in der zu analysierenden Probe konkurrieren mit Metaboliten, die an diese inaktiven Fragmente gebunden sind, um die Antikörperbindungsstellen. Wenn Opioid-Metaboliten vorhanden sind, bleiben die β -Galaktosidase-Fragmente frei und können sich zu aktiven Enzymen zusammenlagern. Enthält die Probe keine Opioid-Metaboliten, werden die β -Galaktosidase-Konjugate gebunden und es entsteht kein aktives Enzym. Proben, die 300 ng/ml oder mehr an Opioid-Metaboliten enthielten galten als positiv getestet. Wir berechneten aus den Ergebnissen der letzten 4 Monate den Prozentsatz positiver Urinproben.

3.4. Bestimmung von sexueller Aktivität, Depression und Stimmung

Die sexuelle Funktion wurde anhand eines Fragebogens beurteilt, in dem die Patienten sich selbst einschätzen sollten. Die abgefragten Parameter umfaßten Veränderungen von Libido und Potenz. Die Abnahme von Libido und Potenz wurde mit Hilfe einer Skala von 0 bis 6 quantifiziert. Patienten mit dem Wert 0 verspüren keine Abnahme von Libido und Potenz. 1 entspricht einer leichten und 6 einer starken Abnahme von Libido und Potenz.

Das Vorliegen einer Depression bei den untersuchten Patienten wurde anhand des Beck-Depression-Inventory bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen Selbstbeurteilungstest mit 21 Punkten, von denen jeder aus 4-5 Aussagen besteht, die sich auf den momentanen Gemütszustand des Patienten beziehen. Pro Aussage werden Punkte von 0-3 vergeben, die addiert werden. Bei einem Wert von 0-10 liegt keine Depression vor. Bei einem Ergebnis von 11-17 Punkten handelt es sich um eine leichte, bei 18-23 um eine mäßige und mehr als 24 Punkten um eine schwere Depression.

3.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels der SPSS Version 11 durchgeführt.

Um die Häufigkeit sexueller Dysfunktion in den verschiedenen Gruppen zu vergleichen, wendeten wir den χ^2 -Test an.

Die Unterschiede des Ausmaßes der Abnahme von Libido und Potenz in der Buprenorphin- und der Methadon-Gruppe wurden anhand des Mann-Whitney Tests für unpaare Daten berechnet, weil es sich hier um ordinalskalierte Variablen handelt.

Die Unterschiede der Hormon-Konzentrationen zwischen den 3 Gruppen wurden mittels des T-Tests für unabhängige Proben verglichen.

Zur Analyse der Korrelation zwischen Testosteron-Konzentration und BDI-Wert der mit Methadon substituierten Patienten berechneten wir die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson. Dies war möglich, weil beide Variablen intervallskaliert und normalverteilt sind.

Alle Aussagen, die eine Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 0,05$ aufwiesen, galten als signifikant.

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich der Hormonanalysen der Patienten unter Buprenorphin und unter hoch dosiertem Methadon

Die Patienten, die mit Buprenorphin substituiert wurden, hatten mit $5,1 \pm 1,2$ nmol/L signifikant höhere durchschnittliche Testosteron-Konzentrationen als die Patienten, die Methadon erhielten ($2,8 \pm 1,2$), ($t(52)=6,7$; $P<0,0001$). Auch die Werte des freien Testosterons waren mit $17,1 \pm 4,8$ pg/ml in der Buprenorphin-Gruppe signifikant höher als bei den Methadon-Patienten mit $7,8 \pm 2,9$ pg/ml, ($t(52)=7,8$; $P<0,0001$). Damit unterschieden sich die Werte der Buprenorphin-Patienten nicht signifikant von den durchschnittlichen Werten der Kontroll-Gruppe, die für Testosteron bei $4,9 \pm 1,3$ lagen ($t(66)=0,45$; $P=0,66$), (Abb. 3). Bei allen Patienten der Buprenorphin-Gruppe und der Kontroll-Gruppe waren die Testosteron-Werte im Normalbereich. Die mittlere Testosteron-Konzentration der mit Methadon substituierten Patienten war mit $2,8 \pm 1,2$ ng/ml signifikant niedriger verglichen mit den Testosteron-Konzentrationen der gesunden Kontroll-Gruppe ($4,9 \pm 1,3$ ng/ml), ($t(86)=-8,2$; $P<0,0001$), (Abb. 3). In der Buprenorphin- so wie in der Methadon-Gruppe lagen das Sexualhormon-Bindende Globulin und Östradiol im Normbereich und unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Die Patienten aller 3 Gruppen zeigten normale LH-, FSH- und Prolaktin-Konzentrationen (Tabelle 2).

	Buprenorphin (n = 17)	Methadon (n = 37)	Kontrollgruppe (n = 51)
Testosteron (ng/ml)	5,1±1,2	2,8±1,2**	4,9±1,3
freies Testosteron (pg/ml)	17,1±4,8	7,8±2,9**	-
SHBG (nmol/L)	46,8±14,8	43,5±17,3	-
Östradiol (pmol/L)	29±10	25±9	-
LH (U/L)	4,4±1,6	3,8±2,7	4,0±1,3
FSH (U/L)	4,3±2,3	3,8±2,7	3,9±2,0
Prolaktin (ng/ml)	5,0±2,0	8,7±8,3*	5,2±1,5

Tabelle 2: Vergleich der Serumtestosteron-Konzentration von 17 mit Buprenorphin substituierten Patienten, 37 mit Methadon substituierten Patienten und 51 gesunden Kontroll-Personen. (Wert ± Standardabweichung, * = $P \leq 0,05$, ** = $P \leq 0,0001$)

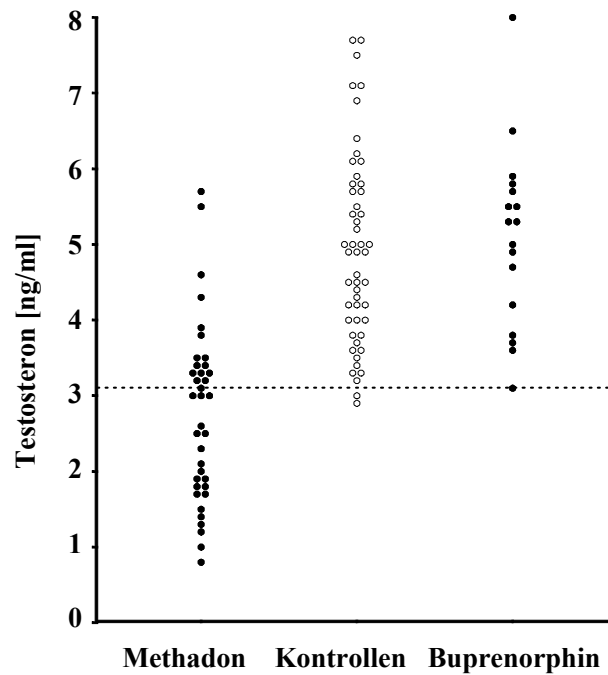


Abbildung 3: Vergleich der Serumtestosteron-Konzentration von 17 mit Buprenorphin substituierten Patienten, 37 mit Methadon substituierten Patienten und 51 gesunden Kontroll-Personen. Die gestrichelte Linie markiert die untere Grenze des Normbereichs für die Serumtestosteron-Konzentration.

4.2. Sexuelle Funktion der mit Buprenorphin oder hochdosiertem Methadon substituierten Patienten

Bei den Patienten, die mit Buprenorphin behandelt wurden, war die Libido in 23% der Fälle verringert. In allen Fällen handelte es sich um eine mäßige Abnahme. Die Potenz war in 15% der Fälle leicht bis mäßig verringert. Die Häufigkeit sexueller Dysfunktion war signifikant geringer im Vergleich zu den Patienten, die Methadon einnahmen (χ^2 Libido(1)=15,8; $P<0,0001$; χ^2 Potenz(1)=12,6; $P<0,0001$) (Abb. 4).

Bei Patienten unter Methadon-Substitutionstherapie traten sehr häufig sexuelle Dysfunktionen auf. Die Libido war bei 83% der Patienten verringert. Davon konnten 14% als leichte, 39% als mäßige und 31% als schwere Abnahme eingestuft werden. Die Potenz zeigte bei 70% der mit Methadon substituierten Patienten eine Einschränkung. 20% davon litten unter einer leichten Abnahme, 27% unter einer mäßigen und 23% unter einer starken Abnahme der Potenz.

	Buprenorphin (n = 17)	Methadon (n = 37)
Libido (% an Patienten)		
Keine Abnahme (0)	76,9	16,7
Leichte Abnahme (1-2)	0	13,9
Mäßige Abnahme (3-4)	23,1	38,9
Starke Abnahme (5-6)	0	30,6
Potenz (% an Patienten)		
Keine Abnahme (0)	84,6	30
Leichte Abnahme (1-2)	7,7	20
Mäßige Abnahme (3-4)	7,7	26,7
Starke Abnahme (5-6)	0	23,3

Tabelle 3: Ergebnisse des Fragebogens zur Sexualität bei 17 mit Buprenorphin substituierten Patienten, 37 mit Methadon substituierten Patienten.

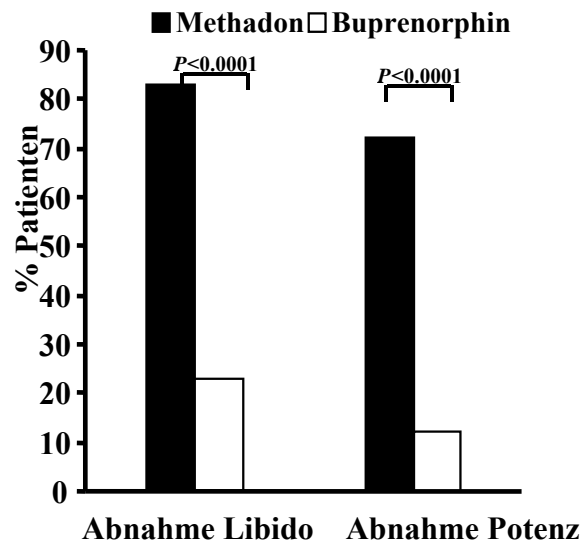


Abbildung 4: Vergleich der Häufigkeit sexueller Dysfunktion (Abnahme von Libido und Potenz) bei 17 mit Buprenorphin und 37 mit Methadon substituierten Patienten.

4.3. Beck-Depression-Inventory Wert der mit Buprenorphin oder hochdosiertem Methadon substituierten Patienten

Der durchschnittliche Wert des BDI-Tests betrug bei den mit Buprenorphin substituierten Patienten $16,4 \pm 13,0$ und unterschied sich damit nicht signifikant vom durchschnittlichen Wert der mit Methadon substituierten Patienten, bei denen er bei $21,5 \pm 9,7$ lag. Zudem korrelierte der Score im BDI nicht mit der PTK der Methadongruppe ($r = -0,016$, $P = 0,93$).

In der Buprenorphin-Gruppe hatten 35,7% keine Depression, 21,4% eine milde, 14,3% eine mäßige und 28,6% eine schwere Depression. In der Methadon-Gruppe lag der Anteil derer, die nicht unter einer Depression litten, bei 14,7%. 20,6% zeigten eine milde, 17,6 eine mäßige, und 47,1% eine schwere Depression. Damit scheinen tendenziell die mit Buprenorphin substituierten Patienten weniger depressiv zu sein als die mit Methadon behandelten, statistisch lässt sich jedoch kein signifikanter Unterschied feststellen.

	Buprenorphin (n = 17)	Methadon (n = 37)
BDI Wert (MW in Punkten)	$16,4 \pm 13,0$	$21,5 \pm 9,7$
0-10 Punkte (keine Depression) in %	35,7	14,7
11-17 Punkte (leichte Depression) in %	21,4	20,6
18-23 Punkte (mäßige Depression) in %	14,3	17,6
>23 Punkte (schwere Depression) in %	28,6	47,1

Tabelle 4: Auswertung des BDI-Werts bei 17 mit Buprenorphin substituierten Patienten und 37 mit Methadon substituierten Patienten.

4.4. Konsum illegaler Opioide bei mit Buprenorphin oder hochdosiertem Methadon substituierter Patienten

Anhand der auf Opioid-Metabolite getesteten Urinproben konnte festgestellt werden, daß 35% der mit Buprenorphin substituierten Patienten keine illegalen Opioide konsumierten. 45% nahmen selten andere Opioide ein, 20% häufig. In der Methadon-Gruppe waren es 26%, die keine illegalen Opioide konsumierten, 56%, die selten und 18%, die häufig andere Opioide einnahmen. Die Häufigkeit sexueller Dysfunktion und erniedrigter Testosteron-Konzentrationen in der Methadon-Gruppe unterschied sich nicht zwischen den Patienten, die Beikonsum aufwiesen und denen, bei denen kein Beikonsum nachgewiesen werden konnte ($\chi^2_{\text{Libido}}(1) = 0,39$; $P = 0,6$; $\chi^2_{\text{Potenz}}(1) = 0,1$; $P = 1,0$; $\chi^2_{\text{Testosteron}}(1) = 0,75$; $P = 0,46$).

	Buprenorphin n=17	Methadon n=37
Kein Beikonsum %	35	26
Seltener Beikonsum %	45	56
Häufiger Beikonsum %	20	18

Tabelle 5: Konsum illegaler Drogen 17 mit Buprenorphin substituierter Patienten und 37 mit Methadon substituierter Patienten.

5. Diskussion

Es ist seit drei Jahrzehnten bekannt, daß die dauerhafte Einnahme von hochdosiertem Methadon bei Männern einen zentralen Hypogonadismus mit sexueller Dysfunktion verursachen kann. Dies konnte in mehreren Studien belegt werden (Azizi et al., 1973; Cicero et al., 1975; Mendelson et al., 1975a; Mendelson et al., 1975b). Wir konnten keine Studien finden, in denen der Einfluß von Buprenorphin auf die Plasma-Testosteron-Konzentration untersucht wurde. Da wir vom klinischen Bild und nach Gesprächen mit den betroffenen Patienten den Eindruck hatten, daß Buprenorphin seltener sexuelle Funktionsstörungen hervorruft, setzten wir uns als Ziel der Studie, die PTK bei mit Buprenorphin substituierten Patienten zu bestimmen und anhand eines Fragebogens Auswirkungen auf die Sexualfunktion zu ermitteln. Diese Werte verglichen wir mit Patienten, die mit Methadon behandelt werden, und mit gesunden Kontrollpersonen.

5.1. Methadon: Einfluß auf Plasma-Testosteron-Konzentration und Sexualfunktion

Wir konnten in unserer Studie die Ergebnisse alter Arbeiten bestätigen, in denen gezeigt wurde, daß Methadon bei Männern die PTK senkt (Azizi et al., 1973; Cicero et al., 1975; Mendelson et al., 1975a; Mendelson et al., 1975b). In welchem Ausmaß sich dies auf Libido und Potenz, also die Sexualfunktion, der betroffenen Patienten auswirkt, wurde in der Literatur bisher nicht quantifiziert. Anhand der Fragebögen zur Sexualität konnten wir deutlich machen, daß die verringerte PTK bei den Substituierten mit einer sexuellen Dysfunktion einhergeht.

In den USA gab es 1999 180 000 Opiatabhängige, die mit Methadon behandelt wurden (American Methadon Treatment Association, 1999), in Deutschland im Jahr 2000 zwischen 40 000 und 45 000 (US Census Bureau International Data Base, Juli 2000). Diese Zahlen haben in den letzten Jahren zugenommen, u.a. weil Methadon sich als Mittel der Wahl in der Substitutionstherapie durchgesetzt hat. Die Heroinabhängigkeit ist zudem eine chronische Erkrankung und die Rückfallquoten nach Absetzen der Therapie sind sehr hoch. Deshalb handelt es sich bei der Substitution in der Regel um eine Langzeittherapie. Aufgrund dieser Tatsachen ist

davon auszugehen, daß eine große Zahl von abhängigen Männern unter einem Methadon-induzierten Hypogonadismus leidet.

Die Symptome eines Hypogonadismus sind vielschichtig. Neben der schon angesprochenen sexuellen Dysfunktion treten bei postpubertärem Testosteronmangel weitere körperliche Symptome wie Osteoporose, Verlust von Muskelmasse und damit auch Kraft, Abnahme des Hodenvolumens, Abnahme von Achsel- und Schambehaarung und Infertilität auf. Dennoch wurde dem Methadon-induzierten Hypogonadismus bislang wenig Beachtung geschenkt.

Eine Möglichkeit den Methadon-induzierten Hypogonadismus zu behandeln, ist die Substitution mit Testosteron. Soweit uns bekannt, ist diese Therapieform aber nicht weit verbreitet. Dies könnte durch die Angst bedingt sein, bei den Patienten aggressives Verhalten hervorzurufen (Archer, 1991). Im Gegensatz dazu konnte aber in einer Studie belegt werden, daß bei Männern mit Hypogonadismus durch Testosteron-Substitution eine Abnahme von Aggressivität, Wut, Reizbarkeit und Traurigkeit erzielt werden kann (Burris et al., 1992). In anderen Studien wurde deutlich, daß die Substitution mit Testosteron bei Patienten mit Hypogonadismus zu einer erhöhten Libido und einer verbesserten erektilen Funktion führt (Bliesener et al., 2005; Davidson et al., 1979; Kwan et al., 1983; Skakkebaek et al., 1981).

5.2. Buprenorphin: Einfluß auf die Plasma-Testosteron-Konzentration und Sexualfunktion

Buprenorphin ist wie Methadon ein Agonist am μ -Opiatrezeptor, allerdings mit höherer Bindungsaffinität und geringerer intrinsischer Aktivität. Am κ -Rezeptor wirkt es rein antagonistisch, hat also eine hohe Bindungsaffinität und keine intrinsische Aktivität.

Es konnte in vielen Studien gezeigt werden, daß eine Dosierung von 8 mg täglich in der Behandlung der chronischen Opiatabhängigkeit genau so wirksam zu sein scheint wie eine Dosis von 60 mg Methadon (Johnson et al., 2000; Strain et al., 1994). Buprenorphin weist einige Eigenschaften auf, die es für die Substitutionstherapie sehr geeignet machen: das hohe Sicherheitsprofil, das geringe Mißbrauchpotential und die wirksame Unterdrückung von Entzugssymptomen. Wegen seiner geringen oralen Bioverfügbarkeit wird es in der Substitutionstherapie als Sublingualtablette verabreicht.

Obwohl Buprenorphin schon seit 30 Jahren in der Schmerztherapie eingesetzt wird und seit seiner Zulassung zur Substitutionstherapie 2000 in Deutschland vermehrt verschrieben wird, gibt es nach unserem Wissen keine Untersuchungen darüber, ob es die PTK beeinflusst. 1981 zeigten Mendelson et al. an 3 Heroinabhängigen, daß unter Buprenorphin-Substitutionstherapie die Plasma-LH-Konzentration sinkt (Mendelson et al., 1982). Die PTK der Patienten wurde aber nicht bestimmt. Andere Studien über den Einfluß von Buprenorphin auf die gonadale Achse sind uns nicht bekannt.

Da wir vom klinischen Bild den Eindruck hatten, daß Buprenorphin seltener sexuelle Funktionsstörungen hervorruft, untersuchten wir die gonadale Achse und die Sexualfunktion dieser Patientengruppe systematisch. Das Ergebnis war sehr eindrücklich. Die PTK in der Buprenorphin-Gruppe war mit $5,1 \text{ ng/ml} \pm 1,2$ signifikant höher als bei den mit Methadon behandelten Patienten ($2,8 \text{ ng/ml} \pm 1,2$). Im Vergleich der Buprenorphin-Gruppe mit den gesunden Kontrollpersonen konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen. Alle Patienten, die Buprenorphin erhielten, lagen mit ihrer PTK im Normbereich (siehe Abbildung 3).

Anhand der Fragebögen zur Sexualfunktion konnten wir zeigen, daß es bei den mit Buprenorphin therapierten Patienten in signifikant weniger Fällen zu einer sexuellen Dysfunktion kam als bei denen, die Methadon erhielten. Libido und Potenz waren in der Buprenorphin-Gruppe jeweils bei 23% und 15% der Befragten verringert, in der Methadon-Gruppe bei 83% und 70%.

Auch wenn die Sexualfunktion bei den mit Buprenorphin Substituierten weniger beeinträchtigt ist als bei denen, die Methadon erhielten, wird sie sicherlich durch Faktoren wie Beikonsum anderer illegaler Drogen, Medikation und Gesundheitszustand der Patienten beeinflusst. Diese Einflußfaktoren werden im Punkt 5.3 ausführlicher diskutiert.

5.3. Vergleichbarkeit der Gruppen

Um auszuschließen, daß keine anderen Variablen für den Unterschied zwischen den Testosteron-Konzentrationen in den beiden Gruppen verantwortlich sind, verglichen wir das Alter, die Dauer der Abhängigkeit und die Begleitmedikation. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Den Gesundheitszustand der Patienten beider Gruppen bestimmten wir anhand der Leberwerte (γ -GT, GPT und GOT) und der Untersuchung auf HIV-, Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektion. Auch hier konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen der Methadon- und der Buprenorphin-Gruppe feststellen.

Weiterhin untersuchten wir, wie häufig die Patienten beider Gruppen neben dem Opioid, mit dem sie substituiert wurden, andere illegale Opioide konsumierten. Dies erschien uns besonders wichtig, weil auch die Einnahme von Heroin laut Studien von Azizi, Mendelson und Mirin (Azizi et al., 1973; Mendelson et al., 1975a; Mirin et al., 1980) die PTK senkt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 5). Innerhalb der Methadon-Gruppe traten ebenfalls keine Unterschiede in der Häufigkeit sexueller Dysfunktion und subnormaler Testosteron-Konzentration auf, wenn man die Patienten mit Beikonsum mit denen ohne Beikonsum verglich. Daraus läßt sich schließen, daß unsere Ergebnisse nicht wesentlich durch den Beikonsum der Patienten beeinflusst wurden.

Zudem verglichen wir das Ausmaß der Depressivität, da Depressivität einen Einfluß auf die PTK haben kann. Die Werte des dazu verwendeten BDI-Tests zeigten in den beiden Gruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Es war aber auffällig, daß viele der untersuchten Patienten, fast 30% der Buprenorphin-Gruppe und über 45% der Methadon-Gruppe, an einer schweren Depression litten. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien über die Häufigkeit des Auftretens von Depressionen bei Abhängigen überein (Brienza et al., 2000; Darke et al., 1994). Da die Werte sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden und da die BDI-Werte nicht mit den Testosteron-Werten korrelierten, ist es sehr unwahrscheinlich, daß der Depressionsgrad eine entscheidende Ursache für die Unterschiede zwischen den Testosteronwerten in den zwei Gruppen darstellt.

Es zeigte sich also, daß die beiden Gruppen bezüglich aller von uns untersuchten Faktoren, die eventuell auch Einflüsse auf die Plasma-Testosteron-Konzentration haben könnten, vergleichbar sind.

Der Einfluß anderer Drogen, die häufig beikonsumiert werden, wurde in unserer Studie nicht erfaßt. Dazu gehören unter anderem Kokain, Cannabis und Benzodiazepine. Der Einfluß dieser Substanzen soll im Folgenden diskutiert werden.

Kokain scheint bei weiblichen Rhesusaffen einen Anstieg von Östradiol und Testosteron zu verursachen, bei den Männchen konnten keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden (Mello et al., 2004).

Der Konsum von Marihuana und Cannabis führt offensichtlich nicht zu Veränderungen von LH und PTK (Barnett et al., 1983; Block et al., 1991; Cushman, 1975; Friedrich et al., 1990; Mendelson et al., 1978). Lediglich in einer Arbeit wurde nach Marihuana-Konsum eine signifikante Erniedrigung der Plasma-LH Konzentration, allerdings keine Erniedrigung der PTK beobachtet (Cone et al., 1986). Der Konsum von Kokain und Cannabis, bzw. Marihuana scheint demnach keinen entscheidenden Einfluß auf die gonadale Achse zu haben, so daß es sehr unwahrscheinlich ist, daß die Unterschiede bezüglich der PTK und der Sexualfunktion zwischen den mit Methadon und Buprenorphin behandelten Männern unserer Studie auf unterschiedliches Beikonsumverhalten bezüglich dieser Drogen zurückzuführen sind.

Insgesamt scheint Buprenorphin bei der Behandlung der chronischen Opiatabhängigkeit im Gegensatz zu Methadon die gonadale Achse nicht zu supprimieren und daher seltener sexuelle Dysfunktionen zu verursachen. Es sollte daher bei der Behandlung der chronischen Opiatabhängigkeit bevorzugt eingesetzt werden, um die Patienten vor den Folgen eines Methadon-induzierten Hypogonadismus zu bewahren.

5.4. Warum beeinflusst Buprenorphin bei gleicher Wirksamkeit wie Methadon in der Substitutionstherapie nicht die gonadale Achse? Erklärungsmodell.

Wir haben also anhand dieser Studie gezeigt, daß Buprenorphin bei gleicher Wirksamkeit bezüglich der Behandlung einer Abhängigkeitssymptomatik im Vergleich zu Methadon keinen Hypogonadismus verursacht. Diese Erkenntnis erscheint zunächst überraschend, da tierexperimentell gezeigt werden konnte, daß die durch Opiate verursachte Senkung der Plasma-Testosteron-Konzentration mit der analgetischen Potenz des entsprechenden Opiats korreliert. Als Erklärungsmodell kann das unterschiedliche Rezeptor-Bindungsverhalten der beiden Substanzen herangezogen werden.

Während es sich bei Methadon um einen reinen Agonisten am μ -Opiatrezeptor handelt, wirkt Buprenorphin partiell agonistisch am μ -Rezeptor und rein antagonistisch am κ -Opiatrezeptor. Die Stimulation des κ -Rezeptors verursacht eine Suppression der gonadalen Achse (Walsh and Eissenberg, 2003). Demnach könnte der Antagonismus am κ -Rezeptor eine Stimulation der gonadalen Achse bewirken. Möglicherweise wird dadurch die μ -Opiat-Rezeptor vermittelte Suppression der gonadalen Achse antagonisiert. Um dies genauer zu untersuchen, bietet es sich an, Studien an Ratten durchzuführen, und den Einfluß eines reinen κ -Antagonisten auf die PTK zu untersuchen. Wir vermuten, daß von Buprenorphin höhere Dosen verabreicht werden müssen als die, die zur Behandlung der chronischen Opiatabhängigkeit oder zur Behandlung chronischer Schmerzen eingesetzt werden, um eine klinisch relevante Senkung der PTK hervorzurufen.

5.5. Fazit

Unsere Studie konnte zeigen, daß Buprenorphin bei Männern mit chronischer Opiatabhängigkeit im Gegensatz zu Methadon offensichtlich keinen Hypogonadismus verursacht und seltener sexuelle Dysfunktionen bedingt. Buprenorphin sollte daher bevorzugt zur Behandlung der chronischen Opiatabhängigkeit eingesetzt werden, um opiatabhängige Männer vor den Folgen eines Methadon-induzierten Hypogonadismus zu bewahren, auch wenn die Behandlungskosten drei mal so hoch sind wie bei der Methadongabe. Aufgrund der Konsequenzen für die Verschreibungspraxis empfiehlt sich die Bestätigung unserer Studienergebnisse durch eine Studie mit größerer Fallzahl.

6. Zusammenfassung

- A. Der Testosteronmangel ist eine häufige Nebenwirkung bei Männern, die mit hochdosiertem Methadon behandelt werden.
- B. Buprenorphin scheint Testosteron bei heroinabhängigen Männern nicht zu supprimieren und verursacht seltener sexuelle Funktionsstörungen
- C. Buprenorphin sollte daher bei der Behandlung chronischer Opiatabhängigkeit bevorzugt werden, um die Patienten vor den Folgen eines Methadon-induzierten Hypogonadismus zu bewahren.

7. Literatur

Adams ML, Sewing B, Forman JB, Meyer ER, Cicero TJ. Opioid-induced suppression of rat testicular function. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; **266**: 323-328

Adriaensen H, Mattelaer B, Vanmeenen H. A long-term open, clinical and pharmacokinetic assessment of sublingual buprenorphine in patients suffering from chronic pain. *Acta Anaesthesiol Belg* 1985; **36**: 33-40

Archer J. The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol* 1991; **82 (Pt 1)**: 1-28

Azizi F, Vagenakis AG, Longcope C, Ingbar SH, Braverman LE. Decreased serum testosterone concentration in male heroin and methadone addicts. *Steroids* 1973; **22**: 467-472

Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, programs, services and outcomes. *New York: Springer Verlag*, 1991

Barnett G, Chiang CW, Licko V. Effects of marijuana on testosterone in male subjects. *J Theor Biol* 1983; **104**: 685-692

Bell J, Zador D. A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment. *Drug Saf* 2000; **22**: 179-190

Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker S, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men on buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 203-206

Block RI, Farinpour R, Schlechte JA. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. *Drug Alcohol Depend* 1991; **28**: 121-128

Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995; **15**: 49-57

Bohme K. Buprenorphine in a transdermal therapeutic system--a new option. *Clin Rheumatol* 2002; **21 Suppl 1**: 13-16

Bovill JG. Which potent opioid? Important criteria for selection. *Drugs* 1987; **33**: 520-530

Brienza RS, Stein MD, Chen M, Gogineni A, Sobota M, Maksad J, Hu P, Clarke J. Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *J Subst Abuse Treat* 2000; **18**: 331-337

Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ. A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992; **13**: 297-304

Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet, JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse* 1996; **31**: 177-196

Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 1975; **292**: 882-887

Cicero TJ, Meyer ER, Bell RD, Koch GA. Effects of morphine and methadone on serum testosterone and luteinizing hormone levels and on the secondary sex organs of the male rat. *Endocrinology* 1976; **98**: 367-372

Cone EJ, Johnson RE, Moore JD, Roache JD. Acute effects of smoking marijuana on hormones, subjective effects and performance in male human subjects. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; **24**: 1749-1754

Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977; **60**: 537-545.

Cushman P Jr. Sexual behavior in heroin addiction and methadone maintenance. Correlation with plasma luteinizing hormone. *N Y State J Med* 1972; **72**: 1261-1265.

Cushman P Jr. Plasma testosterone levels in healthy male marijuana smokers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1975; **2**: 269-275

Darke S, Swift W, Hall W. Prevalence, severity and correlates of psychological morbidity among methadone maintenance clients. *Addiction* 1994; **89**: 211-217

Dauids E, Gastpar M. Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; **14**: 209-216

Davidson JM, Camargo CA, Smith ER. Effects of androgen on sexual behavior in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; **48**: 955-958

Dole VP, Nyswander M. Study of methadone as an adjunct in rehabilitation of heroin addicts. *IMJ III Med J* 1966; **130**: 487-489

Dragatsis I, Papazafiri P, Zioudrou C, Gerozissis K. Opioids modify the release of LH at the pituitary level: in vitro studies with entire rat pituitaries. *J Endocrinol* 1995; **145**: 263-270

Drummer OH, Opeskin K, Syrjanen M, Cordner SM. Methadone toxicity causing death in ten subjects starting on a methadone maintenance program. *Am J Forensic Med Pathol* 1992; **13**: 346-350

Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; **41**: 1153-1193

Eap CB, Cuendet C, Baumann P. Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1990; **47**: 338-346

Emrich HM, Vogt P, Herz A. Possible antidepressive effects of opioids: action of buprenorphine. *Ann N Y Acad Sci* 1982; **398**: 108-112

Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol* 1999; **47**: 403-412

Friedrich G, Nepita W, Andre T. Serum testosterone concentrations in cannabis and opiate users. *Beitr Gerichtl Med* 1990; **48**: 57-66

Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, Collins J, Raisch D, Casadonte P, Goldsmith RJ et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med* 2003; **349**: 949-958.

Hargreaves W. Methadone dose and duration for maintenance treatment. In: Cooper J, Altman F, Brown B, Czechowicz D, Eds., Research on the treatment of narcotic addiction. Rockville: State of the art. National Institute on Drug Abuse, 1983: 19-94

Iribarne C, Berthou F, Baird S, Dreano Y, Picart D, Bail JP, Beaune P, Menez JF. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol* 1996; **9**: 365-373

Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1978; **35**: 501-516

Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1290-1297

Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA, Bigelow GE. A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995; **40**: 17-25

Johnson RE, Strain EC, Amass L. Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend* 2003; **70**: S59-77

Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 662-668

Kamel MM, Geddes IC. A comparison of buprenorphin and pethidin for immediat postoperative pain relief by the i.v. route. *Brit. J. Anaesth.* 1978; **50**: 599-603

Kobayashi K, Yamamoto T, Chiba K, Tani M, Shimada N, Ishizaki T, Kuroiwa Y. Human buprenorphine N-dealkylation is catalyzed by cytochrome P450 3A4. *Drug Metab Dispos* 1998; **26**: 818-821

Kosten T, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1993; **181**: 358-364

Kuhlmann JJ, Levine B, Johnson RE, Fudala PJ, Cone EJ. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdramal from sublingual buprenorphine. *Addiction* 1998; **93**: 549-559

Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J, Crapo L, Davidson JM. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **57**: 557-562

Langrod J, Lowinson J, Ruiz P. Methadone treatment and physical complaints: a clinical analysis. *Int J Addict* 1981; **16**: 947-952

Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS Jr, Kintaudi P, Wesson DR, McNicholas L, Tusel DJ, Malkerneker U et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction* 1998; **93**: 475-486

Martin WR, Jasinski DR, Haertzen CA, Kay DC, Jones BE, Mansky PA, Carpenter RW. Methadone-a reevaluation. *Arch Gen Psychiatry* 1973; **28**: 286-295

McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *Jama* 1993; **269**: 1953-1959

Mello NK, Mendelson JH, Negus SS, Kelly M, Knudson I, Roth ME. The effects of cocaine on gonadal steroid hormones and LH in male and female rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2004; **29**: 2024-2034

Mendelson JE, Upton RA, Everhart T, Jacob P, Jones RT. Bioavailability of sublingual buprenorphine. *J.Clin. Pharmacol* 1997a; **37**: 31-37

Mendelson JH, Ellingboe J, Kuehnle JC, Mello NK. Effects of chronic marihuana use on integrated plasma testosterone and luteinizing hormone levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; **207**: 611-617

Mendelson JH, Ellingboe J, Mello NK, Kuehnle J. Buprenorphine effects on plasma luteinizing hormone and prolactin in male heroin addicts. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; **220**: 252-255

Mendelson JH, Mendelson JE, Patch VD. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *J Pharmacol Exp Ther* 1975a; **192**: 211-217

Mendelson JH, Meyer RE, Ellingboe J, Mirin SM McDougale M. Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. *J Pharmacol Exp Ther* 1975b; **195**: 296-302.

Mirin SM, Meyer RE, Mendelson JH, Ellingboe J. Opiate use and sexual function. *Am J Psychiatry* 1980; **137**: 909-915

Olsen GD. Methadone binding to human plasma proteins. *Clin Pharmacol Ther* 1973; **14**: 338-343

Plymate S. Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; **23**: 749-772

Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction* 1998; **93**: 1385-1392

Robbie DS. A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain. *Br J Clin Pharmacol* 1979; **7 Suppl 3**: 315-317

Romach MK, Piafsky KM, Abel JG, Khouw V, Sellers EM. Methadone binding to orosomucoid (alpha 1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **29**: 211-217

Sheedy JJ. Methadone and caries. Case reports. *Aust Dent J* 1996; **41**: 367-369.

Singh HH, Purohit V, Ahluwalia BS. Methadone blocks dopamine-mediated release of gonadotropins in rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1982; **34**: 347-352

Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; **25**: 150-168

Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW, Warner P. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double blind controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; **14**: 49-61

Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994; **151**: 1025-1030

Tocque B, Pontikis R, Nam NH, Hoellinger H, Leroux Y. Morphine and methadone binding to human serum proteins. *J Pharm Pharmacol* 1980; **32**: 729-731

Uchtenhagen A. Substitution management in opioid dependence. *J Neural Transm Suppl* 2003; **66**: 33-60

Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend* 2003; **70**: 13-27

Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; **55**: 569-580

Wikler A. Present status of the concept of drug dependence. *Psychol Med* 1971; **1**: 377-380

Wilkinson GR. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: prediction of in vivo activity in humans. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; **24**: 475-479

Wolff K, Hay AW, Raistrick D, Calvert R. Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; **44**: 189-194